

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. L. PAGLIANI

RICERCHE SPERIMENTALI
SULLA RABBIA

**Filtrazione del virus di strada
ed esaurimento del virus attraverso ai filtri**

NOTA II
dei dott.^{ri} E. BERTARELLI e G. VOLPINO

Estratto dalla Rivista d'Igiene e Sanità pubblica
Anno XV — 1904

TORINO
STABILIMENTO FRATELLI POZZO
1904.

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. L. PAGLIANI

RICERCHE SPERIMENTALI
SULLA RABBIA

Filtrazione del virus di strada
ed esaurimento del virus attraverso ai filtri

NOTA II
dei dott.^{ri} E. BERTARELLI e G. VOLPINO

Estratto dalla Rivista d'Igiene e Sanità pubblica
Anno XV — 1904

TORINO
STABILIMENTO FRATELLI POZZO
1904

RICERCHE SPERIMENTALI SULLA RABBIA

Filtrazione del virus di strada ed esaurimento del virus attraverso ai filtri

NOTA II

dei dottori E. BERTARELLI e G. VOLPINO



Le ricerche intorno alla filtrazione del virus rabido sono state continuate da più autori in questi ultimi mesi.

Come già si è ricordato nella nostra prima nota, sono oramai diversi gli studiosi i quali sono riusciti a filtrare con successo per le candele Berkefeld il virus rabido; aggiungiamo qui a quelli già altre volte ricordati, gli studi apparsi posteriormente di Celli e Di-Blasi (1), di Wakelin Barratt (2), e le successive nuove pubblicazioni di Remlinger (3) e di Di-Vestea (4).

Salvo qualche eccezione, si può oramai concludere che anche con forti pressioni, il virus rabido (almeno per ciò che riguarda il virus fisso) non passa per la Chamberland *F*, e passa invece in modo relativamente facile per le Berkefeld *N*, *V* e *W*.

Le conclusioni che da questi fatti si possono trarre per ciò che riguarda la presumibile grandezza dell'agente della rabbia, sono in verità poco assolute. Uno di noi ha insistito su tale fatto in un recente lavoro (5); qui vogliamo solamente aggiungere, che non solo le prove di filtrazione non possono escludere per nessun modo il significato eventualmente parassitario dei corpi

(1) CELLI e DI-BLASI, *Deut. med. Wochenschr.*, dicembre 1903.

(2) WAKELIN BARRATT O., *Central. f. Bakter.*, 1^a parte, vol. 35, n. 5-6.

(3) REMLINGER, *Annales Pasteur*, 1904, n. 3. Nel lavoro sono compendiate anche le singole note precedenti dell'A.

(4) A. DI-VESTEA, *Giornale ital. delle Scienze mediche*, 1904, n. 6.

(5) VOLPINO, *Archivio per le Scienze mediche*, 1904.

di Negri, ma non dànno neppure una lontana idea della diversità di grandezza che il parassita può presentare nei varî tipi di virus rabido (fisso, di passaggio, di strada) e nelle varie localizzazioni. La massima parte delle prove sino ad ora comunicate, riguardano il virus fisso (1). Perciò noi abbiamo rivolto l'attenzione al virus di strada ed a quello di passaggio, tentando la filtrazione con questi materiali.

Come poi già si è detto antecedentemente, ci siamo preoccupati di vedere se filtrando il virus rabido opportunamente spappolato, si riesce ad esaurire il virus stesso attraverso al filtro, od a filtri successivi. Se realmente si dimostrasse che, attraverso filtri a pori fini e di diametro noto, si riesce a far passare tutta la parte virulenta del sistema nervoso centrale, così che la candela-filtro ed il materiale rimasto sul filtro non sono più virulenti, sarebbe logico inferire il significato di elementi parassitarî attribuito ai corpi di Negri, i quali (almeno nella rabbia di strada e di passaggio e per ciò che riguarda il cane), non possono passar interi per i fori delle candele, anche meno fitte. Si potrebbe forse in tal caso pensare che o i corpi stessi frammentati passano sotto forte pressione attraverso il filtro, o che le formazioni tonde endocontenute (di cui alcune è possibile riescano a passare per le candele a fori non troppo fini) si sono staccate dal corpo che le racchiude e hanno di per sè sole infettato. Con tutto ciò verrebbe ugualmente a modificarsi il significato che alle formazioni tonde ed alla sostanza fondamentale del corpo di Negri si è attribuito. Per debito di esattezza vogliamo ancora aggiungere che però, anche nel caso che il materiale rimasto sul filtro non sia più infettante (ed anche concesso che in questo materiale sia dimostrabile la presenza dei corpi di Negri), non si potrebbe ancora senz'altro togliere il significato parassitario ai corpi stessi.

È possibile infatti pensare che questi corpi rappresentino una produzione originata dal parassita a spese del tessuto, e che anche eventualmente il parassita finisca col morirvi. Le ricerche che

(1) Celli e Di-Blasi soli hanno fatto prove sistematiche con virus di strada, di cui però dànno dati assolutamente riassuntivi. Remlinger fece una sol prova con virus di strada in questi ultimi mesi.

a parte pubblica uno di noi (1), rendono logico di pensare che la prima parte di tale ipotesi possa esser vera; e che cioè, se realmente il corpo di Negri ha un significato di parassita, ciò deve dirsi con verosimiglianza solo per alcune parti speciali, morfologicamente ben dimostrabili, del corpo stesso e non per tutta la massa che appare colorata in rosso col metodo di Mann.

Ciò crediamo utile di dire, perchè non solo Schüder si è affrettato senza argomenti a togliere il significato di parassita ai corpi di Negri, ma perchè, con più prudenza in vero, anche Remlinger con argomenti mediocrementemente probativi, tende ad escludere che il parassita della rabbia sia un protozooario, collocandolo tra gli ultramicroscopici (dei quali non sappiamo poi farci nessuna idea per quanto riguarda il posto che loro spetta nella sistematica!). Per cui se la natura parassitaria dei corpi di Negri non è definitivamente stabilita, neppure le obiezioni formali di Schuder e le osservazioni più riservate di Remlinger, costituiscono una vera e attendibile obiezione.

Nelle prove che riferiamo furono usate esclusivamente candele Berkefeld, preparate appositamente e classificate coi numeri 5-6-7-8-9-10. Il numero indica che la candela dà rispettivamente 5-6-...-10 l. per minuto primo sotto la pressione di tre atmosfere; la numerazione fu fatta dalla casa Berkefeld.

In tal modo, senza ricorrere a metodi speciali di misurazione, quali quelli consigliati da Di-Vestea, la natura, la porosità e la permeabilità delle varie candele adoperate restano nettamente definite. Inutile dire che queste candele hanno un rendimento d'acqua superiore a quelle abituali Berkefeld del commercio (marche V-N-W). Nei singoli casi le candele furono provate coi germi che volta a volta saranno ricordati (2). Si sono sempre

(1) VOLPINO, l. c.

(2) Queste candele speciali Berkefeld sono vendute come capaci di trattenere i germi, se usate con pressioni debolissime. In realtà così non è; e anche con pressioni inferiori ad un'atmosfera, varii germi (sovrattutto micrococchi e batteri a diametro trasverso piccolo) possono passare. Migliori sono i due numeri 5-6, i quali alcune volte hanno dato acque filtrate assolutamente sterili. Per lo scopo che noi ci proponevamo, non solo non importava che filtrassero germi a diametro piccolo, ma, specialmente per quanto riguarda i tentativi di esaurire il virus, questa discreta permeabilità delle candele si presentava come una buona condizione di esperimento.

usate candele nuove; per raccordarle alla pompa Gay-Lussac si è adoperato un manicotto metallico a perfetta tenuta, costruito in modo opportuno.

Le prove, come si è detto, erano dirette ad un doppio scopo: verificare se nelle filtrazioni per le Berkefeld, il virus di strada e quello di passaggio si comportavano come il virus fisso, e vedere se si riusciva con diluzioni successive del materiale rimasto sul filtro, dopo una prima filtrazione, a far passare per intero il virus attraverso la candela.

Le prove, e per la loro natura e per la quantità ingente di animali che richiedono, furono limitate di numero, ma bastano per dare una risposta definitiva alle due quistioni che ci eravamo proposto di studiare.

Filtrazione del virus di passaggio.

Encefalo di coniglio morto dopo 16 giorni dall'innesto, e proveniente dall'Istituto antirabbico municipale. Si diluisce in 400 cmc. di soluzione fisiologica, dopo averlo finamente spappolato pestandolo con sabbia sterile. Inutile dire che si è lasciato sedimentare per separare la sabbia.

Si filtra (5 ottobre 1903) attraverso a candela 5 (Berkefeld) a 3 atmosfere. A tal pressione una identica candela trattiene in modo assoluto un pneumobacillo del laboratorio.

Il liquido filtrato è limpido; senza colorazione non lascia scorgere materiali sospesi. Con cmc. 0,3 si inoculano due conigli.

Si raccoglie il poco liquido non filtrato; si raschia e si frantuma la candela per lo spessore di alcuni millimetri; si lascia sedimentare il materiale più grossolano che si separa, e si filtra attraverso ad una Berkefeld 6, dopo aver portato il volume a 300 cmc. con pressione di 5-6 atmosfere. La candela adoperata non lascia passare il pneumobacillo. Il liquido è ancora lievemente opalino.

Il liquido filtrato (dirò Filtrato II per distinguerlo dal Filtrato I) si centrifuga e si inocula a due conigli (0,3 subduralmente). Vengono pure inoculati due conigli col liquido che si era posto nel manicotto prima della filtrazione: uno dei due conigli morì di rabbia in 20 giorni, l'altro dopo 23 giorni.

Il poco materiale non filtrato e la raschiatura delle candele si portano, previo fine spappolamento e separazione dei materiali grossolani, a 300 cmc.; si filtra per candela B. 6, a 5 atmosfere. Anche in tale caso

prima di filtrare si inoculano col liquido due conigli: uno muore in 5^a giornata con fenomeni meningei, non rabidi; l'altro sopravvive.

Finita la filtrazione si aggiunge acqua nel manicotto che racchiude la candela, e si filtra a 6 atmosfere. Si ripone acqua per 8 volte, lavando sempre mediante filtrazione con pressione di 6 atmosfere la candela. L'ultimo filtrato (Filtrato ultimo) si raccoglie e si centrifuga; colla parte raccolta al fondo dei tubi della centrifuga si inoculano due conigli.

La candela si raschia superficialmente; la raschiatura si diluisce in soluzione fisiologica e si inoculano due conigli (uno nello sciatico, l'altro sotto la dura).

I conigli inoculati col filtrato I muoiono entrambi di rabbia, uno 20, l'altro 24 giorni dopo l'innesto.

Il filtrato II e l'ultimo sono inattivi. Dei due conigli inoculati colla raschiatura di candele, uno muore di rabbia dopo 18 giorni.

Nei preparati allestiti colla raschiatura della seconda candela si scorgono bene dei pneumobacilli che erano stati adoperati per la prova della permeabilità ai germi della candela stessa.

Le conclusioni della prova erano quindi queste: il virus di passaggio (coniglio) passa facilmente per la candela 5 Berkefeld (che è la più fitta usata), con pressioni di tre atmosfere. Non si riesce a far passare anche sotto forti pressioni, attraverso a candele nuove successivamente usate, e adoperando notevolissime quantità di liquido di lavaggio, tutta la parte virulenta dell'emulsione preparata, della quale una parte permane in modo assoluto anche nell'ultima candela usata. Ciò invero può sembrare strano pensando che il liquido adoperato per l'ultima filtrazione non si dimostra rabido; ma la cosa è spiegabile forse per la notevole diluzione del virus, e pel numero esiguo (2, di cui uno morto intercorrentemente) di animali adoperati pel controllo.

Il risultato ottenuto ci dispensava dal ritentare la prova per vedere se nelle due candele precedentemente usate si era arrestato il virus. Indubbiamente esso doveva trovarsi nelle due candele, quando si pensi che si riusciva a dimostrarlo nell'ultima candela adoperata, non ostante 8 lavaggi replicati. Per giunta il virus è trattenuto anche quando il materiale filtrato e centrifugato si dimostra inattivo.

Filtrazione del virus di strada.

I cervelli per tali prove ci furono forniti dall'istituto anti-rabbico municipale. Prima di intraprendere la prova di filtrazione si fissava un pezzo di corno d'Ammone in acido osmico; e dopo 18-24 ore si facevano sezioni a mano, ricercando i corpi di Negri, seguendo le indicazioni già date da uno di noi. Evidentemente si utilizzavano solo i casi con reperto positivo per i corpi di Negri; nei pochi casi, la prova biologica fatta al Municipio concordò sempre col reperto morfologico.

Circa i dati interessanti la prova, ci limitiamo agli accenni indispensabili, valendo per il resto quanto già si è detto per il virus di passaggio.

PROVA I.

7 ottobre 1903. — Encefalo di cane con evidentissimi corpi di Negri. Il cane si dimostra, poi, rabido alla prova biologica.

Si pesta in mortaio con sabbia; si porta a 400 cmc. con soluzione fisiologica. Si sedimenta per allontanare la sabbia. Si esamina al microscopio il materiale liquido separato: non vi si scorgono elementi integri, specialmente per quanto riguarda le cellule piramidali e quelle di Purkinje. Si osservano abbondanti gocce di mielina, ed ammassi protoplasmatici. Non si sono fatte colorazioni per la ricerca dei corpi di Negri.

Si filtra per candela Berkefeld 6 (V. retro per la permeabilità ai germi), a 4 atmosfere. Si raccoglie il filtrato I e si inoculano due conigli. Procedendo come già si disse, si filtra la raschiatura della candela e il liquido rimasto (portando il tutto a 300 cmc., e sedimentando previamente) per la candela 5 e si lava per 12 volte a 6 atmosfere. Prima di iniziare la filtrazione si inoculano due conigli col materiale stesso (il liquido è appena appena opalino): entrambi muoiono di rabbia. Nessun dubbio quindi che nel materiale ci fosse in abbondanza il virus.

Il primo filtrato di questa candela e l'ultimo si raccolgono, si centrifugano e si inoculano rispettivamente ciascuno, a due conigli.

Per ultimo si raschia la candela e si inocula (V. retro) a due conigli (la diluzione usata è molto densa). Nella raschiatura di candela non si scorgono se non granuli rifrangenti, senza aspetto tipico. — Si raccoglie pure l'ultima acqua di lavaggio rimasta tra il filtro e il manicotto: si inoculano due conigli che sopravvivono.

Uno dei due conigli inoculati col filtrato della prima candela muore di rabbia (si pratica un passaggio controllo su altro coniglio) 28. giorni

dopo; il secondo sopravvive. Dei quattro conigli inoculati coi rimanenti filtrati, nessuno muore o dà segni morbosi. I due conigli inoculati colla candela muoiono rispettivamente dopo 18 e 26 giorni, di rabbia.

PROVA II.

8 gennaio 1904. — Encefalo di cane: reperto positivo dei corpi di Negri, e successivamente reperto positivo biologico. Si spappola e diluisce come nella Prova I. Si filtra prima per un filtro inglese a carbone molto poroso; si lava il filtro. Si raccolgono in totale 500 cmc. di filtrato. Esso è attivo sul coniglio: due gocce danno certamente al coniglio la rabbia.

Si filtra per Berkefeld 10 (1) a 3 atmosfere. Il primo filtrato uccide un coniglio di rabbia, ne lascia sopravvivere due. Il materiale sopra la candela e la raschiatura di questa (dopo sedimentazione) si filtrano per una candela 6, a 5 atmosfere. Prima di procedere a questa seconda filtrazione, col materiale stesso si inoculano due conigli: entrambi muoiono di rabbia. Colla raschiatura della candela si inocula un coniglio che muore di rabbia. Il filtrato (Filtr. II) si centrifuga e si inocula la parte più densa a due conigli. Uno muore di rabbia (2) in 25 giorni, l'altro sopravvive. Il materiale rimasto sul filtro e la raschiatura si filtrano per candela 6 Berkefeld a 6 atmosfere (diluendo e decantando nel modo già detto); (prima della filtrazione si inoculano col materiale due conigli: uno sopravvive, l'altro muore di rabbia); si aggiunge nel manicotto acqua per 10 volte e si lava la candela sotto pressione. Si raccoglie il primo e l'ultimo filtrato di questa filtrazione: col primo, un coniglio su due muore di rabbia dopo 40 giorni; coll'ultimo filtrato i due conigli inoculati sopravvivono.

Si raschia la candela e si inietta il materiale a due conigli (subduralmente e nello sciatico). Uno muore di rabbia dopo 26 giorni. Analogamente col materiale (acqua di lavaggio) ancora rimasto sul filtro si inoculano due conigli: entrambi sopravvivono.

PROVA III.

12 gennaio 1904. — Encefalo di cane rabbioso (diagnosi positiva morfologica e biologica). Trattamento come nella Prova II.

(1) Per questa candela il pneumobacillo del laboratorio non passa quasi mai; è raro che qualche bacillo riesca a trovarsi nelle colture di prove. Per contro passano facilmente le forme bacillari con diametro trasverso piccolo.

(2) Ricordiamo ancora una volta che in tutte le esperienze nelle quali la diagnosi poteva essere dubbia, si sono fatte inoculazioni subdurali diagnostiche in altri conigli. I conigli sopravvissuti di regola si tengono tre mesi in osservazione.

Si filtra per candela 5: il primo filtrato non uccide i due conigli inoculati. Si raccoglie la parte rimasta sopra il filtro, si allunga a 300 cmc. e si filtra per candela 10. Prima si saggia l'azione del liquido da filtrare: due conigli inoculati subduralmente muoiono di rabbia. Si raccoglie questo secondo filtrato, si centrifuga. Di tre conigli inoculati, uno solo muore di rabbia.

Si raccoglie come al solito il materiale residuo, si filtra per candela n. 10 a 6 atmosfere. Si lava 10 volte. I filtrati sono inattivi (4 conigli inoculati). La candela raschiata non uccide di rabbia i due conigli inoculati. Il materiale rimasto sul filtro è inattivo: anche il materiale adoperato per questa terza filtrazione si era dimostrato inattivo sui due conigli inoculati.

La prova della filtrazione col virus di strada dimostra quindi che il virus rabido contenuto nell'encefalo dei cani spontaneamente rabidi, può filtrare per candele come la 5 Berkefeld da noi usata, che non permette il passaggio allo pneumo-bacillo e che difficilmente lascia passare dei micrococchi e delle fini forme bacillari.

Come tutti gli autori che si sono occupati dell'argomento hanno osservato, si vede che degli animali inoculati coi filtrati solo una certa quantità prende la rabbia; il che si deve ascrivere alla difficoltà che il virus trova nel passare pei pori delle candele.

Talora (e ricordiamo il fatto perchè pare che esso non sia frequente, giudicando dai reperti degli altri ricercatori che lavorano su quest'argomento), si osserva anche un allungamento del periodo d'incubazione nei conigli inoculati col virus filtrato.

Questo allungamento del periodo d'incubazione pare logico attribuirlo ad una diminuzione numerica del numero dei germi che determinano la rabbia.

Mai noi abbiamo osservato casi di intossicazione rabida, come è capitato a Remlinger ed a Celli e Di-Blasi, e come già in addietro aveva osservato Babes.

Per ultimo anche con lavaggi ripetuti delle candele filtranti, pure usando energiche pressioni, non si riesce a far filtrare tutta la parte virulenta delle emulsioni di cervello rabido; ad un certo momento si ottiene bensì un materiale filtrato inattivo, ma indubbiamente nella candela è contenuto ancora in certa quantità

del virus. In un solo caso la candela si è mostrata priva di virus; ma il materiale era esso stesso inattivo prima della filtrazione.

Questi fatti rapportati alla presumibile grandezza del virus per che cosa depongono? Anzitutto osservando le prove del virus di strada si vede che nelle filtrazioni successive con candele diverse si hanno risultati alquanto differenti tra loro. La candela 5, più fitta, ma indubbiamente con pori che debbono avvicinarsi al $0,5 \mu$ (poichè in certi casi possono passare forme piccole cocciche e batteriche, senza che la candela sia fessurata), non lascia passare facilmente un liquido attivo quando l'emulsione di virus adoperata per la filtrazione sia diluita notevolmente. Però come dimostra la 1^a prova, anche attraverso a questa candela, il virus passa quando esso è notevolmente abbondante nell'emulsione posta a filtrare.

Il virus si arresta nella candela per ragione dell'agente specifico o per il fenomeno fisico di aderenza alle pareti?

Se noi analizziamo e seguiamo con attenzione i dati delle tre prove possiamo osservare ciò che segue: dopo una prima filtrazione (essendo naturalmente il virus concentrato) una certa quantità di virus riesce a passare. Una parte notevolissima del virus per certo è trattenuta o per aderenza alle pareti dei pori, o realmente per ragione del volume dell'agente specifico che può ostruire i pori. Il materiale rimasto sopra il filtro viene diluito e filtrato ancora; evidentemente è meno facile che passi un materiale infettante, sia in ragione della diluzione stessa del virus, sia per la scarsa quantità (non si riesce ad inoculare mai più di cmc. 0,5 anche spingendo lentamente il liquido) di materiale che si può iniettare subduralmente al coniglio.

Talora anzi il materiale filtrato è assolutamente inattivo. Se si cerca (V. prova 1^a) di allontanare tutto il virus dalla candela e si lava a più riprese questa con notevoli pressioni, non si riesce (V. la 1^a prova) ad allontanare dalla candela tutto il virus.

Si riesce tanto male ad allontanarlo che, mentre e il liquido filtrato e quello rimasto sulla candela sono privi di azione, la candela stessa è virulenta, ed in grado notevole, quando si pensi alla dispersione che nella enorme rete dei pori subisce il virus, e quando si tenga conto della piccola quantità di raschiatura inoculata ai conigli.

In questa candela il virus è stato trattenuto realmente perchè è costituito da elementi voluminosi, o perchè l'abbondanza dei materiali granulari e dei frammenti cellulari proteici era tale da ostruire i pori, o perchè il materiale ridotto anche a poca cosa è trattenuto (indipendentemente dalla maggiore o minore ampiezza dei pori) a cagione della aderenza alle pareti? Evidentemente è difficile rispondere alla quistione.

Se si considera che il liquido posto sul filtro era diluitissimo, tanto che non si mostrava virulento, si dovrebbe pensare che il virus ed i frustoli di sostanza nervosa dovevano essere assolutamente scarsi a queste estreme diluzioni. Ma una prova diretta che l'arresto del virus sul filtro non dipenda da una otturazione grossolana dei pori, ma che invece si trovi in rapporto col volume dell'agente specifico incapace ad attraversare la candela, manca interamente.

Concludendo si può affermare che il virus di strada passa per le Berkefeld da noi impiegate, con pressioni di 3 o più di 3 atmosfere; ma la prova diretta ad esaurire il virus nel senso di riuscire a farlo passare tutto pel filtro, sino ad avere un materiale sovra al filtro (ed evidentemente anche nel filtro stesso) non più attivo, fallisce completamente, per quanto si aumentino la pressione e i lavaggi. Quindi le prove di filtrazione stabilite col modo che noi abbiamo seguito, se non permettono di affermare che veramente esistono forme dell'agente specifico a diametri relativamente elevati, impediscono però di concludere che il virus rabido risulti per intero costituito, nella sua parte attiva, di materiale tutto filtrabile anche con candele non eccessivamente fitte. Come deduzione, quindi, non ripugna a queste prove, contrariamente a quanto altri ha affermato, che nel virus rabido si trovino elementi più ampî dei pori di queste candele (quindi non inferiori certo a $0,5 \mu$), capaci di trasmettere la rabbia.



Torino 1904



RIVISTA

Anno XV



D'IGIENE E SANITÀ PUBBLICA

Organo Ufficiale della

SOCIETÀ PIEMONTESE D'IGIENE

Diretta dai Professori

LUIGI PAGLIANI - ACHILLE SCLAVO

REDATTORE-CAPO:

Prof. Dott. FRANCESCO ABBA

Prezzo d'abbonamento: Per l'Italia, L. 12 — Per l'Esteri, L. 15.

NB. Sono disponibili poche copie complete delle annate dal 1890 al 1903 che costituiscono 14 volumi legati in *brochure*. — **PREZZO L. 70.**

Torino 1904 — Anno V

L'INGEGNERE IGIENISTA

Rivista quindicinale di Ingegneria sanitaria

Direttori:

PROF. LUIGI PAGLIANI - ING. CARLO LOSIO

Redattori:

Ing. R. BIANCHINI e Prof. Dott. E. BERTARELLI

Prezzo d'abbonamento: Per l'Italia, L. 12 — Per l'Esteri, L. 15.

Torino 1904 — Anno III

L'AVVISATORE SANITARIO

LEGALE-AMMINISTRATIVO-PROFESSIONALE

Direttore:

PROF. DOTT. FRANCESCO ABBA

Prezzo d'abbonamento: Per l'Italia, L. 3 — Per l'Esteri, L. 10.

Abbonamenti Cumulativi:

<i>Rivista e Ingegnere Igienista</i>	.	.	.	Italia	L. 20	—	Esteri	L. 25
<i>Rivista e Avvisatore Sanitario</i>	.	.	.	»	» 14		»	» 20
<i>Rivista, Avvisatore e Ingegnere Igienista</i>				»	» 22		»	» 27

Domande, importi di abbonamento, lettere, stampe, giornali, corrispondenze, cambi, ecc., dirigansi in *via Galliari, 27, TORINO.*